

**FORMULASI, KARAKTERISASI FISIKA-KIMIA DAN UJI PELEPASAN  
SECARA *IN VITRO* MIKROPARTIKEL KLINDAMISIN BERBASIS  
POLIMER POLIKAPROLAKTON**



**NUR ANNISA SAFIRAH  
N011 20 1065**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**FORMULASI, KARAKTERISASI FISIKA-KIMIA DAN UJI  
PELEPASAN SECARA *IN VITRO* MIKROPARTIKEL KLINDAMISIN  
BERBASIS POLIMER POLIKAPROLAKTON**

**NUR ANNISA SAFIRAH  
N011201065**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**FORMULASI, KARAKTERISASI FISIKA-KIMIA DAN UJI  
PELEPASAN SECARA *IN VITRO* MIKROPARTIKEL KLINDAMISIN  
BERBASIS POLIMER POLIKAPROLAKTON**

**NUR ANNISA SAFIRAH  
N011201065**

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Farmasi

pada

**PROGRAM STUDI FARMASI  
DEPARTEMEN FARMASI SAINS DAN TEKNOLOGI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

SKRIPSI

FORMULASI, KARAKTERISASI FISIKA-KIMIA DAN UJI  
PELEPASAN SECARA *IN VITRO* MIKROPARTIKEL KLINDAMISIN  
BERBASIS POLIMER POLIKAPROLAKTON

NUR ANNISA SAFIRAH  
N011201065

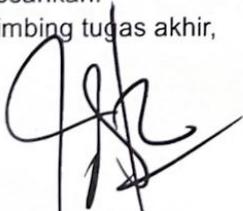
Skripsi,

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Farmasi pada 28 Februari  
2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
pada



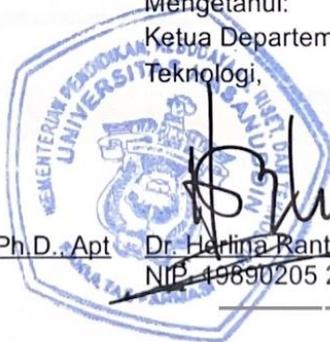
Program Studi Farmasi  
Departemen Farmasi Sains dan Teknologi  
Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin  
Makassar

Mengesahkan:  
Pembimbing tugas akhir,



Prof. Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt  
NIP. 19890205 201212 1 002

Mengetahui:  
Ketua Departemen Farmasi Sains dan  
Teknologi,



Dr. Harlina Rante, M.S., Apt  
NIP. 19890205 201212 1 002

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Formulasi, Karakterisasi Fisika-Kimia Dan Uji Pelepasan Secara *In vitro* Mikropartikel Klindamisin Berbasis Polimer Polikaprolakton" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing Prof. Andi Dian Permana, M.Si., Ph.D., Apt. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 16-01-2024



NUR ANNISA SAFIRAH  
NIM N011201016

## UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji bagi Allah SWT atas berkah dan rahmat-Nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sesuai waktu yang ditentukan. Penulis juga ingin mengucapkan apresiasi yang mendalam kepada individu dan kelompok yang telah berperan besar dalam menyukkseskan penelitian skripsi saya.

1. Terima kasih kepada orang tua penulis Ayah Syahrir, Ibu Rosmala, dan Tante Jaderah serta seluruh keluarga besar atas dukungan tanpa henti, doa, dan cinta kasih yang telah menjadi pilar utama dalam perjalanan skripsi ini. Kehadiran kalian memberikan semangat dan kekuatan dalam setiap langkah.
2. Terima kasih kepada Bapak pembimbing penelitian penulis, Bapak Prof. Andi Dian Permana S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. atas bimbingan, arahan, dan inspirasi yang luar biasa. Setiap petunjuk dan pembimbingan Bapak membawa penelitian ini mencapai tingkat keunggulan yang diharapkan.
3. Terima kasih kepada Bapak penasihat akademik penulis Bapak Muhammad Raihan, S.Si., M.Sc.Stud., Apt. atas saran akademis yang berharga.
4. Terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi atas dukungan dalam bentuk pendanaan riset pada Program Kreativitas Mahasiswa 2023.
5. Terima kasih kepada dekan, wakil dekan, kaprodi s1, dan dosen-dosen Farmasi UNHAS atas ilmu yang telah diberikan selama penulis mempuh pendidikan s1 di Farmasi UNHAS.
6. Terima kasih kepada sahabat-sahabatku Tarissa Jijah dari Grup "Tajifi" dan Dini lis dari grup "PT DINNIS" yang senantiasa hadir dalam setiap permasalahan dan kemajuan penelitian. Keluh kesah yang didengarkan dan semangat yang diberikan menjadi kekuatan tambahan.
7. Terima kasih kepada Tim PKM 2023 Klindamisin atas kerjasama yang baik dalam penelitian ini. Kolaborasi dan koordinasi yang efektif dari tim Klindamisin menjadi kunci keberhasilan.
8. Terima kasih kepada teman-teman Angkatan 2020 Farmasi Unhas. Dukungan dan kebersamaan kita telah menciptakan lingkungan belajar yang positif dan menyenangkan.

Ucapan terima kasih ini tidak cukup untuk menggambarkan rasa terima kasih saya kepada setiap individu dan kelompok di atas. Semoga dukungan dan kontribusi mereka menjadi berkah dalam perjalanan selanjutnya.

Penulis,

Nur Annisa Safirah

## ABSTRAK

NUR ANNISA SAFIRAH. **Formulasi, karakterisasi fisika-kimia dan uji pelepasan secara *in vitro* mikropartikel klindamisin berbasis polimer polikaprolakton** (dibimbing oleh Andi Dian Permana)

**Latar belakang.** Klindamisin (KLI) merupakan salah satu antibiotik yang direkomendasikan untuk pengobatan *Diabetic Foot Infection* (DFI) akibat *Staphylococcus aureus*. Sediaan KLI yang direkomendasikan masih memiliki potensi untuk menyebabkan resistensi antibiotik karena mengurangi bioavailabilitas KLI di area target. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui konsentrasi polimer polikaprolakton yang optimal dalam mengembangkan penghantaran KLI dalam bentuk mikropartikel (MP) yang sensitif bakteri. **Metode.** Penelitian ini merupakan riset eksperimental yang terdiri dari beberapa tahap yakni: 1) formulasi mikropartikel klindamisin (MP-KLI); 2) karakterisasi fisika-kimia MP-KLI; dan 3) uji pelepasan MP-KLI secara *in vitro* pada media terinfeksi bakteri. **Hasil.** Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa MP-KLI memiliki ukuran partikel sebesar  $2,87 \pm 0,16$   $\mu\text{m}$  dengan efisiensi penjerapan sebesar  $49,98 \pm 3,23\%$ , serta *drug loading* lebih dari 10%. Uji pelepasan secara *in vitro* menunjukkan bahwa profil pelepasan KLI dalam formula MP-KLI meningkat pada media TSB kultur *Staphylococcus aureus* yang menunjukkan keberhasilan dari sistem MP menghantarkan KLI tepat pada daerah yang terinfeksi dengan pelepasan yang terkontrol. **Kesimpulan.** Perbandingan konsentrasi polimer PCL : KLI yang optimal dalam menghasilkan MP-KLI dengan karakteristik terbaik adalah 2:1. Formula MP-KLI yang dikembangkan pada penelitian ini berpotensi meningkatkan selektivitas dan sensitivitas KLI pada bakteri penyebab DFI melalui uji *in vitro*

Kata kunci: Klindamisin, Mikropartikel, *Diabetic Foot Infection*, Polikaprolakton, Karakterisasi.

## ABSTRACT

NUR ANNISA SAFIRAH. **Formulation, physico-chemical characterization and *in vitro* release test of clindamycin microparticles based on polycaprolactone polymer** (supervised by Andi Dian Permana)

**Background.** Clindamycin (KLI) is an antibiotic recommended for the treatment of Diabetic Foot Infection (DFI) caused by *Staphylococcus aureus*. The recommended KLI preparation still has the potential to cause antibiotic resistance because it reduces the bioavailability of KLI in the target area. **Aim.** This research aims to determine the optimal concentration of polycaprolactone polymer in developing KLI delivery in the form of bacteria-sensitive microparticles (MP). **Method.** This research is experimental research consisting of several stages, namely: 1) clindamycin microparticle formulation (MP-KLI); 2) physico-chemical characterization of MP-KLI; and 3) *in vitro* release test of MP-KLI in bacterially infected media. **Results.** The results obtained showed that MP-KLI had a particle size of  $2.87 \pm 0.16 \mu\text{m}$  with an adsorption efficiency of  $49.98 \pm 3.23\%$ , and a drug loading of more than 10%. The *in vitro* release test showed that the release profile of KLI in the MP-KLI formula increased in TSB culture media for *Staphylococcus aureus*, which shows the success of the MP system in delivering KLI precisely to the infected area with controlled release. **Conclusion.** The optimal PCL : KLI polymer concentration ratio in producing MP-KLI with the best characteristics is 2:1. The MP-KLI formula developed in this research has the potential to increase the selectivity and sensitivity of KLI on DFI-causing bacteria through *in vitro* testing.

Key words: Clindamycin, Microparticles, Diabetic Foot Infection, Polycaprolactone, Characterization.

## DAFTAR ISI

|   | <b>Halaman</b> |
|---|----------------|
| HALAMAN JUDUL .....   | i              |
| PERNYATAAN PENGAJUAN.....   | ii             |
| HALAMAN PENGESAHAN.....   | iii            |
| PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....  | iv             |
| UCAPAN TERIMA KASIH .....   | v              |
| ABSTRAK .....   | vi             |
| ABSTRACT.....   | vii            |
| DAFTAR ISI .....  | viii           |
| DAFTAR TABEL .....  | ix             |
| DAFTAR GAMBAR .....   | x              |
| DAFTAR LAMPIRAN.....  | xi             |
| BAB I. PENDAHULUAN.....   | 1              |
| 1.1 Latar belakang.....   | 1              |
| 1.2 Teori dan Definisi.....   | 3              |
| 1.3 Tujuan dan manfaat .....  | 5              |
| BAB II. METODE PENELITIAN.....  | 6              |
| 2.1 Tempat dan Waktu.....   | 6              |
| 2.2 Bahan dan alat .....  | 6              |
| 2.3 Metode penelitian .....   | 6              |
| 2.3.1 Analisis menggunakan Spektrofotometer UV-Vis .....  | 6              |
| 2.3.2 Formulasi Mikropartikel Klindamisin .....   | 6              |
| 2.3.3 Karakterisasi Fisika MP-KLI .....   | 7              |
| 2.3.4 Karakterisasi Kimia MP-KLI.....   | 7              |
| 2.3.5 Uji Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan Konsentrasi<br>Bunuh Minimum (KBM) .....                       | 7              |
| 2.3.6 Uji Pelepasan secara <i>In vitro</i> pada Media Terinfeksi <i>Staphylococcus<br/>      aureus</i> ..... | 8              |
| 2.3.7 Analisis Data, Pembahasan dan Penarikan Kesimpulan.....   | 8              |
| BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN .....   | 9              |
| 3.1 Hasil.....  | 9              |
| 3.1.1 Analisis menggunakan Spektrofotometer UV-Vis.....   | 9              |
| 3.1.2 Formulasi Mikropartikel Klindamisin .....   | 9              |

|   |    |
|---|----|
| 3.1.2 Karakterisasi Fisika MP-KLI .....   | 9  |
| 3.1.3 Karakterisasi Kimia MP-KLI.....   | 11 |
| 3.1.4 Uji Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) dan Konsentrasi Bunuh<br>Minimum(KBM).....                   | 11 |
| 3.1.5 Uji Pelepasan secara <i>In Vitro</i> pada Media Terinfeksi <i>Staphylococcus<br/>aureus</i> ..... | 12 |
| 3.2 Pembahasan.....   | 12 |
| BAB IV. KESIMPULAN.....   | 16 |
| DAFTAR PUSTAKA .....  | 17 |
| LAMPIRAN.....   | 18 |

**DAFTAR TABEL**

| Nomor urut   | Halaman |
|--|---------|
| 1. Sistem klasifikasi wagner-meggit.....   | 3       |
| 2. Komposisi formula MP-KLI .....  | 6       |
| 3. Hasil uji konsentrasi hambat minimum.....   | 11      |
| 4. Profil kinetika KLI <i>dan</i> MP-KLI pada uji pelepasan secara <i>in vitro</i> .....   | 14      |
| 5. Kurva baku KLI dalam PBS .....  | 24      |
| 6. Kurva baku KLI dalam media TSB .....  | 24      |
| 7. Hasil uji ukuran partikel.....  | 24      |
| 8. Hasil uji efisiensi penjerapan .....  | 24      |
| 9. Hasil <i>drug loading</i> .....   | 24      |
| 10. Hasil uji permeasi secara <i>in vitro</i> pada media PBS.....                          | 26      |
| 11. Hasil uji permeasi secara <i>in vitro</i> pada media TSB.....                          | 30      |
| 12. Hasil uji permeasi secara <i>in vitro</i> pada media TSB kultur <i>S. aureus</i> ..... | 34      |
| 13. Tabel analisis statistik .....   | 36      |

**DAFTAR GAMBAR**

| Nomor urut  | Halaman |
|---|---------|
| 1. Sistem klasifikasi wagner-meggitt.....   | 3       |
| 2. Struktur klindamisin.....  | 4       |
| 3. Struktur polikaprolakton .....   | 4       |
| 4. Hasil pengamatan morfologi mp-kli secara mikroskopik .....   | 9       |
| 5. Hasil pengukuran partikel MP-KLI.....  | 9       |
| 6. Hasil pengukuran efisiensi penjerapan MP-KLI .....   | 10      |
| 7. Hasil pengukuran <i>drug loading</i> MP-KLI .....  | 10      |
| 8. Hasil karakterisasi XRD KLI (A), MP-KLI (B) .....  | 11      |
| 9. Hasil karakterisasi FTIR KLI (A), MP-KLI (B).....  | 11      |
| 10. Hasil uji pelepasan KLI dan MP-KLI secara <i>in vitro</i> pada media PBS (A),<br>TSB (B), dan TSB + <i>S. aureus</i> (C)..... | 12      |
| 11. Kurva Baku Klindamisin dalam PBS 7,4 (A), Media TSB (B) .....   | 21      |

**DAFTAR LAMPIRAN**

| Nomor urut   | Halaman |
|--|---------|
| 1. Skema kerja penelitian.....   | 20      |
| 2. Penentuan panjang gelombang dan kurva baku.....                                 | 21      |
| 3. Perhitungan .....   | 22      |
| 4. Tabel hasil evaluasi.....   | 25      |
| 5. Analisis data dan statistik.....  | 36      |
| 6. Hasil uji kinetika pelepasan obat menggunakan microsoft excel (DD Solver) ..... | 49      |
| 7. Dokumentasi penelitian.....   | 57      |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Diabetes Mellitus* (DM) merupakan penyakit yang menyumbang angka kematian terbesar pada penduduk usia produktif (20-79 tahun), yaitu sekitar 6,7 juta jiwa (International Diabetes Federation, 2021). Prevalensi DM pada tahun 2030 diperkirakan sebanyak 643 juta orang akan menderita secara global dan meningkat menjadi 783 juta orang akan menderita DM pada tahun 2045 (Kumar, *et al.*, 2023). Penderita DM yang tidak dikontrol secara serius dapat menyebabkan komplikasi DM. Salah satu komplikasi DM yang paling sering terjadi adalah *Diabetic Foot Ulcer* (DFU) yang 2,5 kali lebih mematikan dibandingkan komplikasi lain akibat *Diabetic Foot Infection* (DFI) (Sorber & Abularrage, 2021).

DFI merupakan infeksi pada tulang atau jaringan lunak di area bawah pergelangan kaki yang diawali dengan kerusakan jaringan (Macdonald *et al.*, 2021). Penyebab DFI yang paling umum adalah bakteri *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (Atlaw, *et al.* 2023). Infeksi ini sulit diobati karena komplikasi dan besarnya kerusakan jaringan lunak, sehingga pengobatan hanya dilakukan dengan pemberian antibiotik yang jika digunakan dalam jangka waktu lama dapat menimbulkan resistensi (Alkhatieb, *et al.*, 2020). *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) merupakan bakteri *S.aureus* yang resisten terhadap beberapa jenis antibiotik dan salah satu penyebab kegagalan terapi sehingga pasien DM yang terkena DFI akan ditangani dengan cara amputasi atau bahkan kematian (Hung *et al.* , 2022).

Klindamisin (KLI) adalah antibiotik yang direkomendasikan oleh US Food and Drug Administration untuk pengobatan infeksi *S. aureus*. KLI terbukti efektif melawan bakteri MRSA yang merupakan penyebab utama DFI. Infeksi MRSA seringkali sulit diobati karena resisten terhadap antibiotik umum, sehingga KLI menjadi pilihan penting dalam pengobatan DFI. Saat ini pengobatan DFI menggunakan KLI dapat diberikan secara oral (kapsul dan suspensi oral) dan intravena (larutan injeksi) (Alvarez *et al.*, 2022; Senneville *et al.*, 2023). Namun, KLI tergolong dalam obat *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas III. Hal ini menunjukkan bahwa KLI memiliki kelarutan yang baik tetapi permeabilitasnya buruk (Pavlovic *et al.*, 2022).

KLI sulit diserap ke dalam peredaran darah apabila diberikan secara oral sehingga dapat menyebabkan bioavailabilitas pada area target sangat rendah dan berpotensi menimbulkan resistensi (Hashmi, 2020; Murphy *et al.*, 2022). Selain itu, pemberian KLI melalui jalur intravena dapat meningkatkan bioavailabilitas obat dan menghindari efek samping pada saluran cerna, namun dapat menyebabkan distribusi antibiotik pada bakteri tidak selektif sehingga masih berpotensi menimbulkan resistensi. Pemberian obat dengan rute intravena yang berkepanjangan juga dapat menyebabkan indurasi pada tempat injeksi (Hasan *et al.*, 2019; Murphy *et al.*, 2022).

Masalah KLI yang dihantarkan melalui rute oral dan injeksi dapat diatasi dengan menghantarkan KLI melalui rute dermal untuk mencapai efek lokal (Punnel & Lunter, 2021). Optimalisasi efek lokal dapat dicapai dengan memodifikasi ukuran partikel dari obat yang akan dihantarkan. Menurut Cano *et al.*, (2023) terapi melawan infeksi bakteri dapat ditingkatkan dengan enkapsulasi nanopartikel (NP) obat menggunakan polimer. Namun target terapi obat secara lokal tidak dapat tercapai karena bentuk NP mempunyai tingkat penetrasi yang tinggi sehingga tidak dapat bertahan lebih lama pada kulit (Mudjahid *et al.*, 2022). Hal yang sama akan terjadi apabila KLI dihantarkan tanpa adanya modifikasi ukuran partikel. KLI sebagai obat BCS kelas III menyebabkan KLI akan dengan cepat melarut bersama cairan tubuh dan tidak dapat memberikan efek lokal yang lama (Pavlovic *et al.*, 2022). Oleh karena itu, penelitian ini dikembangkan dengan memodifikasi KLI dalam bentuk mikropartikel (MP) yang dienkapsulasi menggunakan polimer polikaprolakton (PCL) sebagai polimer sensitif bakteri.

MP memiliki kemampuan mempertahankan lokalisasi obat pada kulit dengan efek lokal jangka panjang karena ukuran partikel yang dihasilkan berukuran lebih besar, sehingga mampu melokalisasi efek obat lebih lama dibandingkan NP (Mudjahid *et al.*, 2022). Enkapsulasi KLI dalam bentuk MP (MP-KLI) menggunakan polimer PCL dapat menjadi solusi untuk menghantarkan KLI spesifik ke jaringan yang terinfeksi, sehingga bioavailabilitas KLI pada jaringan yang terinfeksi akan meningkat dan risiko resistensi. Profil awal peningkatan bioavailabilitas KLI dalam sistem MP-KLI dapat digambarkan melalui uji pelepasan KLI dari sistem MP-KLI secara *in vitro* pada media terinfeksi bakteri

Berdasarkan permasalahan tersebut, penelitian ini dimaksudkan untuk melakukan formulasi, karakterisasi dan uji pelepasan MP-KLI secara *in vitro*. Hal tersebut dilakukan untuk memperoleh formula MP-KLI dengan karakteristik yang optimal serta dapat dikembangkan melalui sediaan rute penghantaran dermal yang sesuai.

## 1.2 Teori dan Definisi

### 1.2.1 Diabetic foot infection

*Diabetic foot infection* (DFI) adalah komplikasi umum dari diabetes yang tidak terkontrol (Nather, 2023). DFI merupakan infeksi kulit dan jaringan lunak yang terjadi pada luka *diabetic foot ulcer* (DFU). Infeksi ini dapat disebabkan oleh bakteri mono atau polimikrobial, namun didominasi oleh bakteri *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (Macdonald *et al.*, 2021).

Patofisiologi DFI dapat disebabkan oleh tiga faktor risiko ketika seseorang mengalami diabetes yaitu neuropati, vaskulopati, dan imunopati. Neuropati merupakan mati rasa pada kaki karena saraf kaki yang rusak akibat tingginya glukosa darah. Vaskulopati didefinisikan sebagai penyumbatan arteri pada kaki yang menyebabkan kurangnya aliran darah menuju kaki. Sedangkan imunopati merupakan kerentanan kaki terhadap infeksi akibat glukosa darah yang tidak terkontrol (Nather, 2023).

Begitu ulkus kaki diabetik terbentuk, penderita harus berpacu dengan waktu untuk menyembuhkan luka tersebut sebelum terinfeksi. Seperti sebagian besar infeksi kulit dan jaringan lunak, penyakit ini diawali oleh infeksi Staphylococcal atau Streptococcal, namun seiring dengan meningkatnya kedalaman dan tingkat keparahan infeksi, penyakit ini dengan cepat menjadi infeksi polimikroba dengan organisme gram negatif dan anaerobik. Penderita diabetes mempunyai kapasitas yang berkurang untuk melawan infeksi dan mengalami defisit nutrisi yang membuat penyembuhan menjadi suatu tantangan (Lavoie, *et al* 2023).

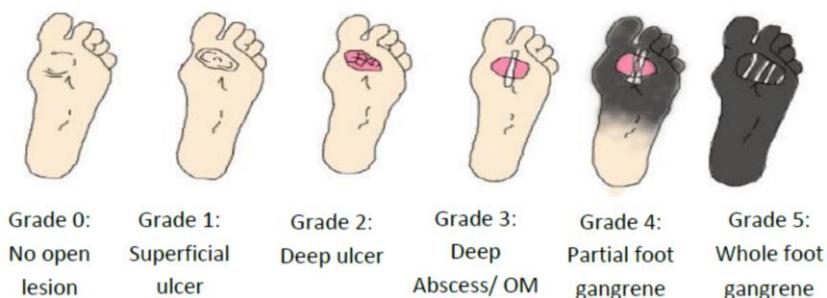
Infeksi luka didefinisikan dengan adanya setidaknya dua dari temuan klinis seperti pembengkakan atau indurasi lokal, eritema, nyeri tekan atau nyeri lokal, rasa panas pada daerah luka, atau keluarnya cairan bernanah. Dalam kasus neuropati perifer atau iskemia, tanda-tanda peradangan lokal tersebut mungkin berkurang, namun luka yang penyembuhannya buruk atau memiliki jaringan kulit yang nekrosis patut dicurigai (Nather, 2023).

Sistem klasifikasi sederhana Wagner-Meggitt pada Tabel 1 dan Gambar 1 dapat digunakan untuk menilai tingkat keparahan dari DFI.

**Tabel 1.** Sistem Klasifikasi Wagner-Meggitt

| Grade   | Deskripsi  |
|---------|--|
| Grade 0 | Lesi sebelum dan sesudah ulseratif mengalami epitelisasi sempurna  |
| Grade 1 | Ulkus dengan ketebalan sebagian/penuh terbatas pada dermis, tidak meluas ke dermis subkutis                                    |
| Grade 2 | Ulkus pada kulit yang meluas hingga subkutis dengan tendon atau tulang terbuka; tidak ada pembentukan abses atau osteomielitis |
| Grade 3 | Ulkus dalam dengan pembentukan abses atau osteomielitis  |
| Grade 4 | Gangren lokal pada jari kaki atau gangren parsial pada kaki  |
| Grade 5 | Gangren seluruh kaki   |

Sumber : Nather, 2023



**Gambar 1.** Sistem Klasifikasi Wagner-Meggitt (Nather, 2023)

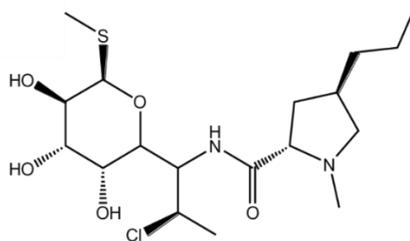
### 1.2.2 Mikropartikel

Mikropartikel (MP) adalah partikel berbentuk bola dengan ukuran mulai dari 1  $\mu\text{m}$  sampai dengan 2 mm yang mengandung zat inti dan dilapisi oleh satu atau lebih membrane (Vlachopoulos *et al.*, 2022). Mikropartikel dapat diklasifikasikan sebagai mikrosfer dan mikrokapsul berdasarkan struktur internalnya (Silva *et al.*,

2023). Mikrosfer umumnya dibentuk oleh matriks homogen yang tidak memungkinkan untuk memisahkan inti dan membran dan bahan aktif tersebar dalam matriks polimer baik sebagai kelompok kecil atau secara molekuler. Sedangkan mikrokapsul adalah formulasi yang terdiri dari inti cair, padat, atau semi padat yang mengandung bahan aktif dan dikelilingi oleh membran atau lapisan polimer kontinu (Blasi, 2019).

Metode yang paling sering digunakan untuk pembuatan nano/mikropartikel adalah emulsifikasi-evaporasi pelarut (termasuk emulsi ganda). Metode ini adalah teknik sederhana, murah, cepat, dan fleksibel karena ukuran partikel dapat disesuaikan dengan mengubah viskositas fase organik/air, kecepatan homogenisasi, dan konsentrasi pengemulsi. Prinsip umumnya adalah emulsifikasi larutan polimer (dilarutkan dalam pelarut organik, biasanya kloroform atau diklorometana) dalam fase kontinyu berair (dilengkapi dengan pengemulsi, misalnya poli(vinil alkohol)) dengan pengadukan mekanis hingga pelarut terpecah menjadi fase air dan dihilangkan melalui penguapan. Mikropartikel kemudian diperoleh kembali dengan sentrifugasi atau filtrasi, dan diliofilisasi (Vlachopoulos *et al.*, 2022).

### 1.2.3 Klindamisin

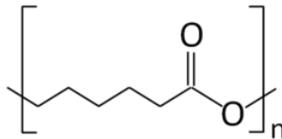


**Gambar 2.** Struktur Klindamisin (Zhang *et al.*, 2021)

Klindamisin (KLI) merupakan antibiotik spektrum luas yang direkomendasikan oleh U.S Food and Drug Administration yang terbukti efektif melawan infeksi *S. aureus* (Álvarez *et al.*, 2022).

KLI secara langsung menghambat pembentukan ikatan peptida karena secara spesifik mengikat RNA ribosom 23S dari subunit 50S ribosom bakteri dengan mempengaruhi proses inisiasi rantai peptida. Oleh karena itu, disosiasi peptidil-tRNA dari ribosom kemungkinan besar distimulasi. Aktivitas bakteriostatik terjadi pada sebagian besar situasi, karena pengikatan menghambat situs aktif unit ribosom dan mengganggu tahap awal sintesis protein. Namun, pada konsentrasi obat yang lebih tinggi, CLI dapat menunjukkan aksi bakterisida yang bergantung pada waktu terhadap strain sensitif, membunuh bakteri dengan efek pasca-antibiotik (Spížek & Řezanka, 2017).

### 1.2.4 Polikaprolakton



**Gambar 3.** Struktur Polikaprolakton (Christen & Franco, 2020)

Polikaprolakton (PCL) merupakan polimer golongan poly- $\alpha$ -hydroxy acid dan banyak digunakan karena memiliki permeabilitas tinggi terhadap banyak obat, biokompatibilitas yang sangat baik serta biodegradabilitas yang lambat (Christen & Franco, 2020). Selain itu, PCL dapat menghantarkan agen antimikroba secara spesifik ke jaringan yang terinfeksi tanpa mempengaruhi jaringan sehat di sekitarnya sehingga menjadi pendekatan terapeutik yang lebih aman digunakan. Hal ini disebabkan karena PCL peka terhadap enzim yang dihasilkan oleh bakteri seperti enzim lipolytic esterase dari *S. aureus* (Mudjahid *et al.*, 2022).

### 1.3 Tujuan

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka penelitian ini bertujuan:

1. Untuk mengetahui pengaruh variasi konsentrasi polimer PCL terhadap karakteristik fisika-kimia MP-KLI.
2. Untuk mengetahui profil pelepasan KLI secara *In vitro* melalui sistem MP-KLI.
3. Untuk mengetahui konsentrasi polimer PCL yang mampu menghasilkan formula MP-KLI yang optimal.

### 1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan mampu bermanfaat dalam pengembangan ilmu teknologi sediaan farmasi khususnya dalam penemuan terapi KLI yang lebih efektif dan efisien dalam penyembuhan DFI.